

Multimodale Therapie radiogener Läsionen der Becken-Bein-Gefäße

Ein systematischer Review

Die Strahlentherapie ist seit mehr als 100 Jahren bei vielen bösartigen und einigen gutartigen Krankheitsprozessen eine etablierte Behandlung, mit dem Ziel, Tumorerkrankung entweder vollständig zu heilen oder Symptome, die von der Tumorerkrankung ausgelöst werden, zu lindern oder zu vermeiden. Im Laufe der Erkrankung ist bei vielen neu erkrankten Tumorpatienten eine Strahlentherapie Bestandteil der Behandlung, und bei der Hälfte aller dauerhaften Heilungserfolge ist diese Therapiemodalität integral mitbeteiligt. Neben all den erwünschten Wirkungen hat aber auch diese Therapie unerwünschte Nebenwirkungen, wie beispielsweise Strahlenschäden an Normalgewebe, unter anderem auch an großen Arterien.

Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) steht üblicherweise praktisch synonym für Atherosklerose und ist als solche mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [6]. Daneben existiert aber eine Reihe weiterer okkludierender Arteriopathien, die, weil viel seltener, in Vergessenheit zu geraten drohen. Dazu gehören z. B. die fibromuskuläre Dysplasie, die zystische Adventitia-Degeneration und die aktinische Gefäßschädigung.

Radioaktive Strahlung existiert seit der Entstehung des Kosmos, aber erst die diagnostische und therapeutische Nutzung ionisierender Strahlen hat zu einer relevanten Exposition des Menschen geführt [34]. Gerade in der Onkologie müssen so hohe Dosen ionisierender Strahlung verwendet werden, dass immer auch gesunde Gewebestrukturen exponiert werden. Dies führt unweigerlich zu radiogenen Schäden, die sich auch erst Jahre nach der Behandlung manifestieren können. Man geht heute davon aus, dass bei jedem zweiten Tumorpatienten zumindest phasenweise eine Radiotherapie eingesetzt wird [7]. Da sich gleichzeitig die Überlebensraten der Tumorpatienten deutlich verbessert haben [3, 4, 27], werden die langfristigen Nebenwirkungen der Tumorbehandlung immer wichtiger.

Für den Gefäßmediziner bedeutet dies, dass er die Noxe *ionisierende Strahlung* und ihren Wirkmechanismus bis zur radiogenen Arteriopathie kennen und sich mit der optimalen Behandlung auseinandersetzen muss. Ziel dieses Artikels ist es, einen groben Überblick über die allgemeine Pathogenese und die verfügbaren Therapieoptionen zu geben und sich danach anhand einer systematischen Literaturrecherche auf Schäden im Bereich der Becken-Bein-Gefäßachsen zu fokussieren.

Pathogenese aktinischer Gefäßläsionen

Zur ionisierenden Strahlung zählen zwei Typen von Strahlung: die Partikelstrahlung (α - [Helium-4-Atomkern] oder β -Strahlung [Elektronen/Positronen]) und die energiereichere Photonenstrahlung (γ -Strahlung, z. B. beim Röntgen). Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht nur im Strahlentyp, sondern auch in der Ionisationsdichte, die ihrerseits die Eindringtiefe und den biologischen Primärschaden definiert. Während die Partikelstrahlung nur eine geringe Eindringtiefe aufweist, hat die γ -Strahlung die Fähigkeit, den gesamten Körper zu durchdringen (wie z. B. beim Röntgen) [34]. In der perkutanen Radiotherapie wird heute v. a. ultraharte Röntgenstrahlung (d. h. Photonen höherer Energie) oder Elektronenstrahlung verwendet.

► **Die biologische Wirkung wird nicht nur von der Art (und Dosis) der Strahlung beeinflusst, sondern auch von der Strahlenempfindlichkeit des Gewebes.**

Diesem Faktor wird bei der Angabe der effektiven Strahlendosis Rechnung getragen. Während Gray (Gy, in Joule/Kilogramm) die absorbierte absolute Strahlendosis misst, wird die biologisch effektive Dosis (d. h. die absorbierte Dosis nach Korrektur hinsichtlich des Strahlungstyps

und der Strahlenempfindlichkeit der einzelnen Gewebe) in Sievert (Sv) angeben [37].

Zwei Arten von Strahlenfolgen werden unterschieden: der deterministische Effekt und der stochastische Effekt. Deterministische Effekte treten erst oberhalb einer (individuellen) Schwellendosis auf und folgen dann einer direkten Dosis-Wirkung-Beziehung [12]. Im Gegensatz dazu hängen stochastische (Zellkern-)Effekte mit strukturellen Veränderungen der DNA und sekundären Reparaturmechanismen zusammen. Sie sind somit zufällig und die Schwere des Effekts dosisunabhängig [34]. Aktinische Gefäßveränderungen werden mehrheitlich zu den deterministischen Strahlenschäden gezählt.

In Bezug auf die biologische Wirkung wird zusätzlich zwischen direkten und indirekten Strahleneffekten unterschieden. Ein typischer direkter Strahleneffekt entsteht, wenn ionisierende Strahlung (direkt) die DNA des Organismus verändert. Indirekte Effekte hingegen entstehen, wenn unter der Strahlung Wassermoleküle in Radikale zerfallen, die ihrerseits (zufällige) Zellschäden verursachen. Solche Effekte sind viel häufiger und darum biologisch wichtiger.

Aktinische Gefäßschädigungen sind insbesondere für kleinere Gefäße bereits im 19. Jahrhundert entdeckt und beschrieben worden [13]. Bedingt durch die hohe Strahlenempfindlichkeit von Endothelzellen weisen die kleinkalibrigsten Gefäße (Kapillaren) die geringste Strahlenresistenz auf. Bei Schäden an Arteriolen und Venolen dominieren, neben lipidhaltigen intimalen Makrophagen (Schaumzellen) und Intimafibrose, die subendotheliale und adventitielle Fibrose mit Media-Hyalinisierung sowie die inflammatorische Media- und Adventitia-Reaktion [9].

Umgekehrt gilt: je größer das Gefäß, desto geringer wird seine Strahlensensitivität. Venen weisen nach Bestrahlung grundsätzlich weniger strukturelle Schäden auf als Arterien. Die großen Venen gelten sogar als sehr strahlenresistent [9]. Auf der arteriellen Seite hingegen erhöht die radiogene Makroangiopathie nachweislich das kardio- und zerebrovaskuläre Risiko. So hatten sowohl Atombombenüberlebende wie auch Röntgenas-

sistenten vor 1950 (also in einer Ära vor wirksamen Strahlenschutzbedingungen) ein deutlich erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse, und zwar unabhängig von Strahlendosis und Expositionsdauer [19, 32]. Atombombenüberlebende waren *nur* einer einmaligen und hohen Strahlendosis ausgesetzt, während Röntgenassistenten viel tiefere, dafür aber repetitive Strahlendosen erlitten.

» Je größer das Gefäß, desto geringer ist seine Strahlensensitivität

Allerdings ist der genaue Pathomechanismus der radiogenen Makroangiopathie weiterhin nicht vollständig geklärt. Es scheint, dass eine persistierende Entzündungsreaktion, die zur Entstehung atherosklerotischer Plaques führt, eine zentrale Rolle spielt [22]. Zudem entsteht neben der endothelialen Entzündungsreaktion auch eine radiogene perivaskuläre Fibrose, die zu einer verminderten Gefäßcompliance führt [38]. Insgesamt nimmt man an, dass die radiogene Arteriopathie durch eine Aktivierung von atherosklerotischen Prozessen ausgelöst wird.

Klinische (biologische) Folgen der Gefäßbestrahlung

Der erste Fall einer aktinischen Makroangiopathie wurde 1959 von Thomas u. Forbus bei einem Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten beschrieben, bei dem die Obduktion eine Nekrose der Aortenwand erbrachte. Bei den großen Gefäßen führt die Strahlenreaktion meist zu einer Stenose oder zu einem Gefäßverschluss, aber auch Gefäßrupturen sind beschrieben worden [10]. In der Mikrozirkulation führen Strahlenschäden meist zu flächigen Gefäßverschlüssen [9].

Als Therapie haben ionisierende Strahlen auch in der kardiovaskulären Medizin einen möglichen Platz, und zwar als intravaskuläre Brachytherapie zur Prophylaxe von Rezidivstenosen peripherer oder koronarer Gefäße. Dabei wird der Bestrahlungskatheter in der dilatierten Stelle platziert, und β - oder γ -Strahlen in einer Dosis von 12–14 Gy appliziert, um entzünd-

lich-proliferative Restenosen zu verhindern [8]. Für Koronarien zeigte eine randomisierte Studie tatsächlich eine statistisch signifikante Verminderung der Restenoserate nach 5 Jahren [16]. Für die femoropopliteale Achse hingegen erbrachte die Brachytherapie in einer randomisierten Studie keine Verbesserung der Rezidivstenoserate im mittelfristigen Verlauf [8].

Häufig betroffene Gefäßgebiete

Die aktinische Makroangiopathie tritt in den typischen Bestrahlungsfeldern auf, d. h. entlang der Halsgefäße, der A. subclavia/axillaris sowie im Bereich des Herzens. Seltener ist die Becken-Bein-Achse betroffen. Dieses Gefäßgebiet wird später anhand einer systematischen Literaturrecherche näher beleuchtet.

A. carotis

Die Radiotherapie führt an den Halsgefäßen nicht nur zu einer dosisabhängigen Verdickung der Intima-Media [15], sondern auch zu einer relevanten Steigerung des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse [2, 36]. Die Behandlung radiogener Karotisstenosen folgt grundsätzlich den Richtlinien zur Behandlung atherosklerotischer Karotiserkrankungen und wird in einem eigenen Leitthemenbeitrag gesondert beschrieben.

A. subclavia und A. axillaris

Diese Gefäße haben mit 44 Gy (median) wahrscheinlich eine höhere Strahlentoleranz als die A. carotis (median 38 Gy) [20] und sind typischerweise bei der Bestrahlung von Mammakarzinomen oder Hodgkin-Lymphomen betroffen. Ein radiogener Verschluss der A. subclavia wird häufig erst nach 10 bis 20 Jahren symptomatisch. Im Gegensatz zu atherosklerotischen Läsionen sind solche Verschlüsse meist langstreckig und relativ schlecht kollateralisiert. Dies erklärt sich am ehesten dadurch, dass viele potenzielle Kollateralen auch ionisierender Strahlung ausgesetzt waren [18].

Herz

Das Herz galt lange als strahlenresistent, ist aber mittlerweile als strahlensensitives Organ erkannt. Das ist insofern eine wichtige Erkenntnis, als das Herz bei der Bestrahlung eines Hodgkin-Lymphoms oder eines Mammakarzinoms nicht selten im Strahlenfeld liegt. Faktoren, die das Risiko erhöhen, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben, sind neben der applizierten Gesamtdosis (die Toleranzdosis wird bei einer Fraktionierung von 2 auf ca. 40 Gy geschätzt) das bestrahlte Herzvolumen [11] und die Prognose hinsichtlich des onkologischen Überlebens [35]. Bei jüngeren Patienten ist das Risiko eines letalen kardiovaskulären Ereignisses nach mediastinaler Strahlentherapie um das 1,5- bis 3-Fache erhöht [17]. Die Therapie der radiogenen Herzkrankheit folgt den üblichen Richtlinien der (atherosklerotischen) koronaren Herzkrankheit [35] solange sie nicht auf eine konstriktive Perikarditis, Myokardfibrose oder Klappenfibrose zurückzuführen ist [27]. Des Weiteren spielt die kardiovaskuläre Toxizität einer zusätzlichen medikamentösen Therapie mit Chemotherapeutika eine wichtige Rolle als nicht onkologische Todesursache.

Strahlenschäden der Becken-Bein-Gefäße

Radiogene Läsionen der Gefäße im Becken- und Beinbereich treten typischerweise nach Bestrahlung von Uterus-, Rektum-, Blasen-, Ovarial-, Vulva-, Zervix- oder Hodenkarzinomen auf. Morbus Hodgkin, Weichteilsarkome und andere infiltrierend wachsende Tumore sind weitere Malignome, die im Becken oder im Bereich der Beine lokal bestrahlt werden.

Methodik der systematischen Literaturrecherche

Radiogene Läsionen der Becken-Bein-Gefäße sind das Hauptthema dieses Artikels und sollen anhand einer systematischen Literaturrecherche erörtert werden. Die Recherche wurde im Dezember 2012 in zwei medizinischen elektronischen Datenbanken (MEDLINE und SCOPUS) durchgeführt und war auf die Sprachen

Gefäßchirurgie 2013 · 18:107–114 DOI 10.1007/s00772-013-1139-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

R.S. von Allmen · F. Dick

Multimodale Therapie radiogener Läsionen der Becken-Bein-Gefäße. Ein systematischer Review

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Prognose von Karzinompatienten hat sich nicht zuletzt durch den Einsatz der Radiotherapie deutlich verbessert. Entsprechend überleben Patienten vermehrt auch langfristig, weshalb unerwünschte Nebenwirkungen der Tumorbehandlung wie vaskuläre Strahlenschäden klinisch immer relevanter werden. Dieser systematische Review möchte einen Überblick über die Pathogenese und die verfügbaren Therapieoptionen von radiogenen Läsionen der Becken-Bein-Gefäßachsen geben.

Methode. Zwei elektronische Datenbanken (Medline, Scopus) wurden systematisch durchsucht. Im Zentrum der Recherche stand die optimale Therapie von radiogenen Gefäßläsionen der Becken-Bein-Achse. Die Suche war dabei auf deutsche und englische Artikel beschränkt.

Ergebnisse. 1573 identifizierte Abstracts wurden gescreent und 33 potenziell relevante ausgewählt. Von diesen wurden nach einer Volltextanalyse 16 in die Analyse eingeschlossen. Alle Studien bis auf eine wurden vor 2006 publiziert. Das Intervall zwischen

der Bestrahlung und den ersten Symptomen der Durchblutungsstörung ist sehr variabel und liegt zwischen Monaten und Jahrzehnten. Leitsymptom ist in den meisten Fällen eine Claudicatio oder eine Beinischämie vom Acute-on-chronic-Typ. Das therapeutische Management war sehr heterogen. Die orthotopie Revaskularisation war in 71% der Fälle die bevorzugte Wahl, sofern ein offenes chirurgisches Verfahren gewählt worden ist.

Schlussfolgerungen. Die Evidenzbasis für die Steuerung der Therapie radiogener Gefäßläsionen ist schwach. Das klinische Management richtet sich darum deduktiv nach den Behandlungsrichtlinien atherosklerotischer Gefäßläsionen und muss auch die medikamentöse Sekundärprophylaxe miteinbeziehen. Heutzutage sollten endovaskuläre Verfahren bevorzugt werden.

Schlüsselwörter

Radiotherapie · Aktinische Gefäßschädigung · Periphere arterielle Verschlusskrankheit · Strahlentherapie · Spätkomplikationen

Multimodal therapy of radiogenic lesions of the iliofemoral blood vessels. A systematic review

Abstract

Objective. Improvements in cancer therapies have increased survival following diagnosis of a malignancy. Thus long-term side effects of treatment, such as radiogenic macroangiopathy have become increasingly more relevant to vascular surgery practice. The aim of this systematic review was to give an overview of the pathogenesis and evidence-based therapeutic options for radiation-induced lesions of the iliofemoral blood vessels.

Methods. In this study two computer-based medical literature databases (Medline and Scopus) were searched systematically. The search was limited to German and English reports of clinical management of radiation-induced peripheral vessel lesions.

Results. A total of 1,573 identified citations and abstracts were screened and 33 were considered to be potentially relevant and were further scrutinized. Of these, 16 reports met the study criteria and were included in the analysis. All but one of the studies

were published before 2006. The duration between radiation and first manifestations of leg ischemia was variable and symptoms, in particular claudication or acute-on-chronic leg ischemia, can surface several months after radiation up to decades later. The subsequent therapeutic management is very heterogeneous; however, orthotopic revascularization was preferred in 71% of the cases if an open surgical approach was chosen.

Conclusions. Currently, there is a lack of convincing evidence to guide clinical decision-making; therefore physicians are advised to follow the standard treatment guidelines for atherosclerotic vascular lesions including best medical therapy. Endovascular procedures should probably be preferred whenever possible.

Keywords

Radiotherapy · Radiation · Actinic vessel damage · Peripheral arterial obstructive disease · Late complications

Tab. 1 Zusammenstellung der publizierten Fälle mit radiogen induzierten Läsionen der Becken- und Bein Gefäße

Autor, Journal, Jahr	Pat. (n)	Malignom	Strahlendosis (Gy)	Art der Gefäßläsion	Symptombeginn (Jahre nach Bestrahlung)	Klinisches Bild	Therapiemodalität	Klinisches Follow-up
Nylander et al., <i>Cancer</i> , 1978	5	Zervixkarzinom (n=3), Ovarialkarzinom (n=1)	Externe und intrakavitäre RT, keine Dosisangabe	Keine genauen Angaben	2–6 (Median 6)	3 mit Claudicatio, 1 mit Ruheschmerzen	4-mal orthotope Revaskularisation, 1-mal extraanatomische Revaskularisation	Follow-up 6 Monate bis 2 Jahre, alle Bypässe offen
		Harnblasenkarzinom (n=1)				1 mit chronisch kritischer Ischämie		
Butler et al., <i>Br J Surg</i> , 1980	1	Teratom und Seminom	Keine Angaben	Verschluss A. iliaca communis rechts	14	Schwere Claudicatio	Offen-chirurgische Rekonstruktion, orthotop	Keine Angaben
Lawson et al., <i>J Cardiovasc Surg</i> , 1985	10	Zervixkarzinom (n=4), Endometriumkarzinom (n=2)	40–65 (Median 53)	Keine genauen Angaben	2–37 (Median 9)	7 mit Ruheschmerzen 2 mit Claudicatio	6-mal extraanatomische Revaskularisation, 4-mal orthotope Revaskularisation	
		Blasenkarzinom (n=2)				1 akuter Verschluss		
		Fibrosarkom (n=1)						
		Osteogenes Fibrom (n=1)						
Amemiya et al., <i>The Japanese J Surg</i> , 1987	1	Nierenzellkarzinom (Tibiametastase)	65	Verschluss A. poplitea und Trifurkation (die „atherosklerotisch“ veränderten Gefäßabschnitte waren auf das Bestrahlungsfeld beschränkt)	4	Initial Claudicatio, dann Acute-on-chronic Ischämie	Keine chirurgische Intervention aufgrund des fortgeschrittenen Tumorleidens	Keine Angaben
Pettersson et al., <i>Acta Chir Scand</i> , 1990	15	Zervixkarzinom (n=10) Ovarialkarzinom (n=3) Endometriumkarzinom (n=2)	Median 36,3	Verschluss iliakal Gefäße	1–15 (Median 6)	12 mit Claudicatio, 3 mit Ruheschmerzen	12-mal orthotope Revaskularisation, 3-mal konservativ	Keine Angaben
Levenback et al., <i>Gynecol Oncol</i> , 1996	3							
		Retropéritoneales Fibrosarkom (n=1)	70	Verschluss A. iliaca, einseitig	21	Kritische Ischämie (mit Nekrosen)	Majoramputation	Früh postoperativ verstorben
		Zervixkarzinom (n=1)	40	Verschluss, A. iliaca, einseitig	16	Kritische Ischämie (mit Nekrosen)	Majoramputation	Verstorben nach 1 Monat
		Zervixkarzinom (n=1)	40	Multiple iliakofemorale Stenosen	20	Kritische Ischämie (mit Nekrosen)	Majoramputation	Patientin entlassen, ansonst keine Angaben
Saliou et al., <i>Ann Vasc Surg</i> , 1997	1	Osteosarkom	48	Langstreckige Stenose der A. femoralis superficialis, einseitig	13	Claudicatio	Perkutane Angioplastie, nach 4 Monaten femoropoplitealer (orthotoper) Bypass bei symptomatischer Restenose	Unauffälliger Verlauf bis 8 Monate nach Bypass

Tab. 1 Zusammenstellung der publizierten Fälle mit radiogen induzierten Läsionen der Becken- und Bein Gefäße (Fortsetzung)

Autor, Journal, Jahr	Pat. (n)	Malignom	Strahlendosis (Gy)	Art der Gefäßläsion	Symptombeginn (Jahre nach Bestrahlung)	Klinisches Bild	Therapiemodalität	Klinisches Follow-up
Mélliere et <i>J Cardiovasc Surg</i> , 1997	14	Zervixkarzinom (n=5) Endometriumkarzinom (n=3)	Keine Angaben	13 iliakale Stenosen oder Verschlüsse, 1 Verschluss der A. femoralis superficialis	4–47 (Median 6)	9 mit Claudicatio 2 mit Ruheschmerzen	6-mal orthotope Revaskularisation, 4-mal extraanatomische Revaskularisation	2 Todesfälle (Graftinfekt) 13 Folgeeingriffe bei insgesamt 8 Patienten (3 Anästosen, 12 Thrombosen, 3 Infekte)
		Lymphom (n=3)				2 mit chronisch-kritischer Ischämie	3-mal perkutane Angioplastie	
		Seminom (n=1)				1 mit Acute-on-chronischer Ischämie	1-mal konservativ	
		Sarkom (n=1)						
		Melanom (n=1)						
Moutardier et al., <i>Gynecol Oncol</i> , 2002	4	Zervixkarzinom	40–45 (bei 2 Pat. zusätzliche vaginale Brachytherapie: 65 Gy)	Iliakale Verschlusskrankheit	2–7 (Median 2,5)	3 mit Acute-on-chronischer Ischämie 1 mit Claudicatio	2-mal extraanatomische Revaskularisation, 1-mal perkutane Angioplastie	2 Patienten tumorbedingt verstorben (nach 1 und 1,5 Jahren)
Pherwani et al., <i>Ann Vasc Surg</i> , 2002	3	Seminom (n=2) Hodenterratom (n=1)	35–40 (Median 40)	2 Verschlüsse iliakal, 1 Stenose femoral	5–16 (Median 13)	3 mit Claudicatio	1-mal konservativ (vasodilatierende Medikation) 2-mal orthotope Revaskularisation, 1-mal perkutane Angioplastie/Stent (danach orthotoper Bypass wegen Reversschluss)	1 Patient mit persistierender Claudicatio Chirurgische Rekonstruktionen nach 1 Jahr offen
Patel et <i>Cancer</i> , 2006	7	Kein näheren Angaben (Hodgkin-Lymphom oder Non-Hodgkin-Lymphom oder Seminom)	30–44 (Median 43,4)	5 Stenosen iliakal, 2 Stenosen femoral	3–40 (Median 19)	4 mit Claudicatio 2 mit chronisch-mesenterialer Ischämie 1 symptomfrei	4-mal konservativ, 2-mal perkutane Angioplastie, 1-mal operiert wegen chronischer mesenterialer Ischämie	5 mit gutem Verlauf, 2 verstorben wegen mesenterialer Ischämie
Won et <i>Yonsei Med J</i> , 2012	1	Zervixkarzinom	54 (extern) und 50,4 (intrakavitär)	Verschluss iliakofemoral, einseitig	13	Claudicatio	Perkutane Angioplastie und Lyse, wegen Therapieversagen sekundär offene Thromboembolektomie	Im Verlauf perkutane Angioplastie der A. femoralis superficialis, seither symptomfrei
Total	65		Median (IQR): 40 (36,3–44,3)		Median (IQR): 8 (5–15,3)			

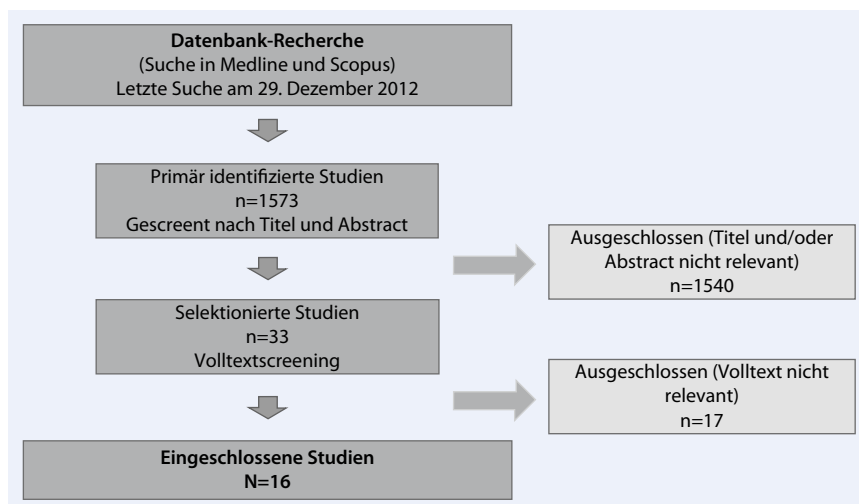


Abb. 1 ▲ Flow-Chart der Studienauswahl



Abb. 2 ▲ Angiographiebild einer 62-jährigen Patientin mit symptomatischen Beckengefäßverschlüssen 5 Jahre nach adjuvanter Radio- und Chemotherapie wegen Endometriumkarzinom

Deutsch und Englisch beschränkt, nicht aber auf das Erscheinungsdatum. Die folgenden Suchbegriffe wurden in verschiedenen Kombinationen sinngemäß kombiniert: „radiation“, „radiation-induced“, „radiotherapy“, „radiosensitivity“ und „cancer survivor“ mit „vasculopathy“, „vessel lesion“, „large vessels“, „peripheral arterial disease“, „arterial/venous occlusive disease“. Dabei standen Effekte einer Radiotherapie auf die Becken- und Bein-gefäße sowie deren optimale Therapie im Zentrum. Studien wurden demnach nur eingeschlossen, wenn mindestens 2 der folgenden 4 Parameter beschrieben wurden: applizierte Strahlendosis, bestrahl-

tes (Gefäß-)Gebiet, klinisch-chirurgisches Management und/oder das Behandlungsergebnis. Gesucht wurden demzufolge nach aktuellem Stand des Wissens valide Erkenntnisse über Symptome, klinische Entscheidungen, Behandlung und patientenrelevante Outcomes.

Resultate

Die initiale Literaturrecherche ergab 1573 Publikationen, wovon anhand des Abstracts aber nur 33 als potenziell themenrelevant eingestuft wurden. Von diesen waren nach einer Volltextanalyse noch 16 für die Fragestellung relevant und wurden in die Analyse eingeschlossen (■ Abb. 1).

Interessanterweise gibt es bisher keine metaanalytische Zusammenfassung der bekannten Evidenz. Alle erfassten Publikationen beschreiben unkontrollierte Fallserien, sodass die Evidenz zur Behandlung radiogener Läsionen der Becken-Bein-Gefäße den niedrigsten Evidenzgrad aufweist.

» Alle Publikationen basieren auf Fallserien und weisen den niedrigsten Evidenzgrad auf

Insgesamt wurden zwischen 1979 und 2012 65 Fälle von radiogenen iliakofemoralen Gefäßläsionen beschrieben, wobei bis auf einen alle Fallberichte vor 2006

publiziert worden waren [1, 5, 23–26, 28–31, 33, 39].

Praktisch alle Berichte beziehen sich auf arterielle Läsionen, da die großen Venen, wie bereits erwähnt, als strahlenresistent gelten. Arterielle Strahlenschäden manifestieren sich auch in der Becken-Bein-Achse meist als PAVK. Berichte von radiogenen Aneurysmen und Gefäßrupturen sind eine Rarität.

Alle erfassten Fälle sind in ■ Tab. 1 zusammengefasst. Durchschnittlich erhielt diese Patientenkohorte eine mediane Strahlendosis von 40 Gy (Interquartilsabstand (IQR) 36,3–44,3 Gy). Das mediane Intervall zwischen Bestrahlung und erstem Auftreten von Symptomen lag bei 8 Jahren (IQR 5–15,3 Jahre).

In den meisten Fällen war das Leitsymptom entweder eine Claudicatio oder eine Beinischämie vom Acute-on-chronic-Typ. Eine chirurgische Revaskularisation wurde in 42 der beschriebenen Fälle (65%) durchgeführt. In 6 Fällen erfolgte eine endovaskuläre Therapie. In weiteren 3 Fällen wurde initial ein endovaskulärer Therapieversuch unternommen, aber sekundär zu einem offen-chirurgischen Verfahren wegen Reverschluss oder Komplikationen konvertiert. Weitere 3 Patienten wurden primär amputiert. Bei den restlichen 11 Patienten (17%) wurde eine konservative Therapie eingeleitet.

Bei der chirurgisch revaskularisierten Patientengruppe (n=45) wurde nur in 13 Fällen (29%) eine extraanatomische Gefäßführung gewählt. Die übrigen Gefäßrekonstruktionen wurden orthotop angelegt. Die Beschreibung der Nachsorge war derart unterschiedlich und mangelhaft, dass hinsichtlich der Reoperationsrate und des Beinerhalts keine Aussage gemacht werden kann. Insgesamt ist die existierende Evidenz bezüglich Behandlung radiogener Becken-/Beinarterienläsionen also sehr armselig.

Diskussion

Radiogene Läsionen der Becken-Bein-Gefäße wurden bisher sehr selten beschrieben und scheinen hauptsächlich die Arterien zu betreffen. Entsprechend schwach ist demnach die wissenschaftliche Abstützung von Managementempfehlungen, die allesamt auf unkontrollierten

und retrospektiven Fallberichten basieren. Die Veränderungen sind typischerweise auf die bestrahlten Gefäßabschnitte beschränkt und ähneln häufig einer vorzeitigen Atherosklerose (■ **Abb. 2**). Eine Strahlengesamtdosis von über 40 Gy scheint zu einem Anstieg der Spätkomplikationsrate zu führen, wobei das Intervall zwischen der Bestrahlung und dem Auftreten der ersten Symptome sehr variabel ist und mehrere Monate bis viele Jahre betragen kann. Faktoren, die dieses Intervall verkürzen, sind insbesondere die Gesamtdosis, dichte Bestrahlungsintervalle, eine ungenügende Fraktionierung sowie Zweitbestrahlungen. Außerdem treten vaskuläre Strahlenkomplikationen v. a. bei Patienten mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren auf [21].

Bei Patienten mit radiogener Gefäßschädigung spielt nicht nur das Ausmaß der Ischämie eine Rolle, sondern auch dasjenige weiterer Strahlungsschäden wie z. B. eine Fibrose der umgebenden Weichteile. Solche Zusatzschäden vermindern die Compliance der verbleibenden Gefäße und verhindern die Ausbildung adäquater Kollateralen.

Die Bestrahlung interagiert offenbar mit den üblichen sonstigen atherogenen Faktoren. Deshalb scheint es ratsam, solche Interaktionen bereits bei der Bestrahlungsplanung zu antizipieren. Bisher wird bei geplanter Radiotherapie hinsichtlich des Gefäßstatus weder eine systematische Vorabklärung noch eine konsequente Verlaufsbeobachtung empfohlen und wäre auch nicht evidenzbasiert. Es scheint jedoch auf jeden Fall empfehlenswert, Patienten bereits bei geringen Anzeichen einer eingeschränkten Ruhedurchblutung eingehend abzuklären und einer medikamentösen Sekundärprophylaxe zuzuführen. Statine sollten aufgrund ihrer additiven antiinflammatorischen und antithrombotischen Effekte im Zentrum einer solchen Behandlung stehen [14].

Wenn eine invasive Revaskularisierung notwendig wird, muss bei der Therapieplanung nicht nur die lokale Gefäßsituation in Betracht gezogen werden, sondern auch weitere Faktoren wie die umgebenden Weichteilverhältnisse und der Allgemeinzustand des Patienten. Obwohl in den verfügbaren Fallberichten bevorzugt offen-chirurgische Behandlungsmetho-

den verwendet wurden (die meisten wurden lange vor 2006 veröffentlicht!), sollten heute primär endovaskuläre Methoden in Betracht gezogen werden [21]. Die endovaskulären Möglichkeiten haben in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt, sodass die erfassten Publikationen hier wohl etwas überholt sind. Wenn allerdings ein chirurgisches Verfahren gewählt wird, ist nicht nur die Rekonstruktionsart, sondern auch das gewählte Graftmaterial von entscheidender Bedeutung. Das Risiko einer Graftinfektion ist in bestrahltem Gewebe auch Jahre nach Revaskularisation noch deutlich erhöht, weshalb biologisches Material (wenn möglich autologe Vene) unbedingt bevorzugt verwendet werden sollte [21]. Letztlich scheinen die Resultate einer orthotopen Graftführung zufriedenstellend. Darum sollte ein extraanatomisches Verfahren nur bei kritischen Weichteilverhältnissen in Betracht gezogen werden.

Fazit für die Praxis

- Die radiogene iliakofemorale Gefäßkrankheit ähnelt einer beschleunigten Atherosklerose und tritt vor allem nach Strahlengesamtdosen von mehr als 40 Gy auf.
- Das Intervall zwischen Bestrahlung und ersten Symptomen ist sehr variabel und liegt zwischen Monaten und Jahrzehnten. Darum sollten Bestrahlungspatienten auch noch nach Jahren bei den geringsten Anzeichen einer Minderperfusion spezialärztlich untersucht und mit aggressiver Sekundärprophylaxe, inklusive Statinen, behandelt werden.
- Wenn schließlich doch eine Intervention an den Gefäßen notwendig wird, so sollte heute primär an eine endovaskuläre Therapiemodalität gedacht werden, da Weichteilschäden im ehemaligen Bestrahlungsfeld eine offene Operation komplizieren können.
- Prinzipiell gelten für radiogene Läsionen der Becken-Bein-Gefäße die gleichen Behandlungsrichtlinien wie für die atherosklerotische Verschlusskrankheit.

Korrespondenzadresse



PD Dr. F. Dick
Schweizer Herz- und
Gefäßzentrum,
Klinik für Herz- und
Gefäßchirurgie,
Universitätsspital Bern,
Inselspital
Freiburgstrasse, 3010 Bern
Schweiz
florian.dick@insel.ch

Compliance with Ethics Guidelines

Conflict of Interest. R.S. von Allmen and F. Dick declare that they have no conflict of interest.

This article does not contain any studies with human or animal subjects.

Literatur

1. Amemiya A, Yamaguchi A, Sakurai K (1987) Radiation-induced occlusion of the artery in the distal lower extremity – a case report. *Jpn J Surg* 17:178–181
2. Bowers DC, McNeil DE, Liu Y et al (2005) Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's disease: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 23:6508–6515
3. Brenner H (2002) Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 360:1131–1135
4. Brenner H, Hakulinen T (2006) Up-to-date estimates of cancer patient survival even with common latency in cancer registration. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:1727–1732
5. Butler MJ, Lane RH, Webster JH (1980) Irradiation injury to large arteries. *Br J Surg* 67:341–343
6. Caprie Steering Committee (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348:1329–1339
7. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M (2005) The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 104:1129–1137
8. Diehm N, Silvestro A, Do DD et al (2005) Endovascular brachytherapy after femoropopliteal balloon angioplasty fails to show robust clinical benefit over time. *J Endovasc Ther* 12:723–730
9. Fajardo LF (2005) The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol* 44:13–22
10. Fajardo LF, Lee A (1975) Rupture of major vessels after radiation. *Cancer* 36:904–913
11. Filoipei J, Frishman W (2012) Radiation-induced heart disease. *Cardiol Rev* 20:184–188
12. Fry RJ (2001) Deterministic effects. *Health Phys* 80:338–343
13. Gassmann A (1899) Zur Histologie des Roentgenulcer. *Fortschr Geb Roentgenstr* 2:199–211

14. Gaugler MH, Vereycken-Holler V, Squiban C et al (2005) Pravastatin limits endothelial activation after irradiation and decreases the resulting inflammatory and thrombotic responses. *Radiat Res* 163:479–487
15. Gianicolo ME, Gianicolo EA, Tramacere F et al (2010) Effects of external irradiation of the neck region on intima media thickness of the common carotid artery. *Cardiovasc Ultrasound* 8:8
16. Grise MA, Massullo V, Jani S et al (2002) Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 105:2737–2740
17. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT (1993) Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 11:1208–1215
18. Hashmonai M, Elami A, Kuten A et al (1988) Subclavian artery occlusion after radiotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer* 61:2015–2018
19. Hauptmann M, Mohan AK, Doody MM et al (2003) Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States. *Am J Epidemiol* 157:239–248
20. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP (2003) Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 290:2831–2837
21. Jurado JA, Bashir R, Burket MW (2008) Radiation-induced peripheral artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 72:563–568
22. Khaled S, Gupta KB, Kucik DF (2012) Ionizing radiation increases adhesiveness of human aortic endothelial cells via a chemokine-dependent mechanism. *Radiat Res* 177:594–601
23. Lawson JA (1985) Surgical treatment of radiation induced atherosclerotic disease of the iliac and femoral arteries. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 26:151–156
24. Levenback C, Burke TW, Rubin SC et al (1996) Arterial occlusion complicating treatment of gynecologic cancer: a case series. *Gynecol Oncol* 63:40–46
25. Melliore D, Becquemin JP, Berrahal D et al (1997) Management of radiation-induced occlusive arterial disease: a reassessment. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 38:261–269
26. Moutardier V, Christophe M, Lelong B et al (2002) Iliac atherosclerotic occlusive disease complicating radiation therapy for cervix cancer: a case series. *Gynecol Oncol* 84:456–459
27. Mulrooney DA, Blaes AH, Duprez D (2012) Vascular injury in cancer survivors. *J Cardiovasc Transl Res* 5:287–295
28. Nylander G, Pettersson F, Swedenborg J (1978) Localized arterial occlusions in patients treated with pelvic field radiation for cancer. *Cancer* 41:2158–2161
29. Patel DA, Kochanski J, Suen AW et al (2006) Clinical manifestations of noncoronary atherosclerotic vascular disease after moderate dose irradiation. *Cancer* 106:718–725
30. Pettersson F, Swedenborg J (1990) Atherosclerotic occlusive disease after radiation for pelvic malignancies. *Acta Chir Scand* 156:367–371
31. Pherwani AD, Reid JA, Keane PF et al (2002) Synergism between radiotherapy and vascular risk factors in the accelerated development of atherosclerosis: a report of three cases. *Ann Vasc Surg* 16:671–675
32. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA et al (2003) Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat Res* 160:381–407
33. Saliou C, Julia P, Feito B et al (1997) Radiation-induced arterial disease of the lower limb. *Ann Vasc Surg* 11:173–177
34. Schneider G, Burkhardt W (1998) Gesundheitliche Risiken ionisierender Strahlung. *Radiologe* 38:719–725
35. Schultz-Hector S, Trott KR (2007) Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:10–18
36. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA et al (2008) Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol* 26:5119–5125
37. Stecker MS, Balter S, Towbin RB et al (2009) Guidelines for patient radiation dose management. *J Vasc Interv Radiol* 20:263–273
38. Stewart FA, Hoving S, Russell NS (2010) Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res* 174:865–869
39. Won KB, Kim BK, Ko YG et al (2012) Arterial occlusive disease complicating radiation therapy of cervical cancer. *Yonsei Med J* 53:1220–1223

Herzkranke Diabetespatienten: Längere Überlebenszeit durch Bypass

Laut einer neuen internationalen Studie überleben Diabetespatienten mit mehrfach verengten Herzkranzgefäßen nach einer Bypass-OP länger als solche mit einer Gefäßstütze. Für die Studie wurden insgesamt 1900 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren nach dem Zufallsprinzip in zwei Behandlungsgruppen eingeteilt. Einer Gruppe legten Chirurgen Bypässe, die zweite Gruppe unterzog sich einer perkutanen Koronarintervention mit Medikamenten freisetzenden Stents. Nach einer Bypass-Operation traten innerhalb von fünf Jahren sowohl Todesfälle als auch Herzinfarkte deutlich seltener auf. Während innerhalb von fünf Jahren 10,9% der Patienten mit Bypass verstarben, waren es in der Stent-Gruppe 16,3%. Einen Herzinfarkt erlitten 6% der Bypass-Patienten, dagegen waren es bei den Stent-Patienten 13,9%. Lediglich Schlaganfälle traten in der Bypass-Gruppe häufiger auf: Nur 2,4% der Patienten mit Stent erlitten einen Schlaganfall, bei den Bypass-Patienten waren es 5,2%. Bei einer koronaren Katheteruntersuchung folgt auf die Diagnostik der Herzkranzgefäße häufig sofort der Einsatz von Stents, da beides in einer Sitzung erfolgen kann. Dies gilt als einer der Gründe, warum in Deutschland diese Behandlung immer öfter gewählt wird, die Zahl der Bypass-Operationen hingegen abnimmt. Die vorliegenden Studienergebnisse lassen jedoch den Schluss zu, dass dies nicht immer die optimale Behandlungsoption ist. Herzkranken Diabetespatienten sollten daher bereits frühzeitig umfassend informiert werden, damit sie eine Entscheidung für Bypass oder Stent treffen können.

Literatur: Farkouh M, Domanski M, Sleeper L et al. (2012) Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. N Engl J Med, 367:2375-2384, DOI: 10.1056/NEJMoa1211585